

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—46959

⑬ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和58年(1983) 3月18日

A 61 L 15/06

7033—4C

C 09 J 7/02

6820—4J

発明の数 1

審査請求 有

(全 6 頁)

⑮ 貼付剤の製造方法

⑯ 発明者 大塚三郎

茨木市下穂積 1 丁目 1 番 2 号日
東電気工業株式会社内

⑰ 特 願 昭56—144260

⑱ 出 願 昭56(1981) 9月12日

⑲ 発明者 徳田祥一

茨木市下穂積 1 丁目 1 番 2 号日
東電気工業株式会社内

⑳ 発明者 伊藤祐輔

茨木市下穂積 1 丁目 1 番 2 号日
東電気工業株式会社内

㉑ 出 願 人 日東電気工業株式会社

茨木市下穂積 1 丁目 1 番 2 号

㉒ 発明者 吉川利之

茨木市下穂積 1 丁目 1 番 2 号日
東電気工業株式会社内

㉓ 代 理 人 弁理士 衿宜元邦夫

明 細 書

1. 発明の名称

貼付剤の製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) 支持体上に薬剤を含有する膏体層を設けてなる貼付剤を製造するに当たり、イソシアネート基に対して反応性のある官能基を有する水溶性ポリマーと水溶性液状物質とを主体とする接着剤成分ならびにイソシアネート基の再生温度が100℃以上であるブロック化イソシアネート化合物からなる架橋剤成分を配合した水溶液を基体上に塗布し、100℃以上で加熱して乾燥させると共に架橋反応を行ない、反応終了後、得られた架橋無水水溶性ポリマー層に薬剤の非水性溶液を吸収させて膏体層とすることを特徴とする貼付剤の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

この発明は疾患部の治療ないし循環系への薬剤成分の投与を目的として身体に直接貼着させる貼付剤の製造方法に関するものである。

従来、この種の貼付剤として合成樹脂フィルム等の支持体上に薬剤を溶解した粘性膏体層や含水膏体層などを設けたものが各種知られているが、薬剤成分が膏体層中に取り込まれているために薬効が不充分であつたり、含水膏体層では一般に粘着力がなくまた保存中に薬剤成分が分解ないし変質して充分な薬効を発揮できないなどの欠点があつた。また保型性に悪いものがほとんど保存中ないし使用中に糊はみ出しや使用ごの糊残りを生じるなどの問題があり、粘着力、薬効、保存性、保型性などの各種特性に総合的にバランスのとれた性能を発揮するものは少なかった。

この発明者らは、上記従来の問題点を解決して総合的に優れた性能を有する貼付剤を得るために鋭意研究を重ねた結果、基体上に特定の手段で架橋型の無水水溶性ポリマー層を形成し、これに薬剤成分を吸収させて膏体層を構成させるようにしたところ、上記目的に対して非常に好結果が得られることを知り、この発明を完成するに至つたものである。

すなわちこの発明は、支持体上に薬剤を含有する膏体層を設けてなる貼付剤を製造するに当たり、イソシアネート基に対して反応性のある官能基を有する水溶性ポリマーと水溶性液状物質とを主体とする接着剤成分ならびにイソシアネート基の再生温度が100℃以上であるブロック化イソシアネート化合物からなる架橋剤成分を配合した水溶液を基体上に塗布し、100℃以上で加熱して乾燥させると共に架橋反応を行ない、反応終了後、得られた無水水溶性ポリマー層に薬剤の非水性溶液を吸収させて膏体層とすることを特徴とする貼付剤の製造方法に係るものである。

このような方法によつて得られた貼付剤は、身体面に直接貼着しうる粘着力を有しているとともに、膏体層が水溶性ポリマーであることから薬剤成分の拡散性、溶解性、分配率が良好で薬効面に優れ、また無水型であることから薬剤成分の含水状態下における分解、酸化、転位等が防止されて保存性に優れており、しかも架橋型であることから膏体層の凝集力が優れてその保型性が良く保存

およびその誘導体、(メタ)アクリルアミド-アクリルニトリル-(メタ)アクリル酸共重合体およびその誘導体、(メタ)アクリルアミド-アクリルニトリル-(メタ)アクリル酸エステル共重合体およびその誘導体の群から選ばれた水溶性の化合物などがある。

水溶性ポリマーと共に接着剤成分を構成する水溶性液状物質としては、水溶性ポリマーと相溶性が良好で揮散性の少ない水溶性の可塑性剤例えばポリエーテルポリオールもしくは多価アルコールがあり、この他にポリエーテルポリオールもしくは多価アルコールの存在下で水溶性のエチレン性不飽和単量体例えば(メタ)アクリル酸、クロトン酸、マレイン酸等を重合させて得られるグラフト重合体も使用でき、これらは2種以上を併用してもよい。このような水溶性液状物質の配合量は、前記水溶性ポリマー100重量部に対して50～500重量部の範囲が好ましい。

前記水溶性ポリマーと水溶性液状物質とからなる接着剤成分は、所望によつて後述する薬剤放出

特開昭58-46959(2)

中や使用中ないし使用ごの糊はみ出しや糊残りが防止されるという種々の利点がある。

以下、この発明方法によつて貼付剤を製造するために使用する成分、材料について述べる。

接着剤(粘着剤を含む)成分を構成する水溶性ポリマーとしては、ポリマー中にイソシアネート基と反応する官能基、例えばカルボキシル基、ヒドロキシル基などが変性、共重合、グラフト重合等の手段によつて導入された重合体または共重合体が挙げられ、2種以上を併用してもよい。

上記水溶性の重合体の具体例としては、カルボキシル化ポリビニルアルコール、ポリ(メタ)アクリルアミドなどがある。また水溶性の共重合体の具体例としては、メチルビニルエーテル-無水マレイン酸共重合体およびその誘導体、(メタ)アクリルアミド-(メタ)アクリル酸共重合体およびその誘導体、ポリイソブチレン-無水マレイン酸共重合体およびその誘導体、(メタ)アクリル酸-(メタ)アクリル酸エステル共重合体およびその誘導体、スチレン-マレイン酸共重合体お

補助物質を加えて40～50重量%濃度の水溶液とすることが推奨される。

架橋剤成分であるブロック化イソシアネート化合物はイソシアネート基の再生温度が100℃以上のものであり、これを使用することにより支持体に塗布前の水溶性ポリマーを含む常温の水溶液中で反応せずに塗布後の100℃以上好ましくは120℃以上の加熱乾燥で水を蒸発させると同時に活性のイソシアネート基を再生させて架橋反応を行なうことが可能となる。これに対して通常のポリイソシアネートでは水と反応するために使用不可能である。

このようなブロック化イソシアネート化合物の市販品の具体例としては、MDI(メタフェニレンジイソシアネート)系では日本ポリウレタン工業社製のミリオネートMS-50、同コロネート2501等、TDI(トリレンジイソシアネート)系では日本ポリウレタン工業社製コロネートAP Stable M等があるが、他のブロック化イソシアネート化合物も使用可能であることは言うまでも

なく、また2種以上を併用してもよい。

ブロック化イソシアネート化合物の配合量は前記水溶性ポリマーを含む接着剤成分に対して0.05～5重量%の範囲が好ましく、またその使用形態は水と相溶するジメチルホルムアミド等の溶液として用いるのがよい。

貼付剤の支持体としては、膏体層中に吸収させる薬物などが移行しにくい材料単独か、あるいはこれらの材料にて少なくとも一方の面が被覆された複合材料が使用され、例えば前者にはセロハン、酢酸セルロース、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリアミド、ポリ塩化ビニリデン、ポリビニルアルコール、金属などからなるフィルム又は箔などがあり、後者にはポリエチレン、ポリウレタン、ポリアクリルなどからなるフィルム、または各種プラスチックからなる不織布、織布、発泡体などのシート状基材面に、前記非移行性材料がラミネートされた複合材料などがある。

この発明において使用できる薬剤としては、コルチコステロイド類、麻酔剤、抗ヒスタミン剤、

ル酸メチル、サリチル酸グリコール、サリチル酸アミド、サリチル酸ナトリウムなどが、それぞれ挙げられる。

また角質軟化剤、ビタミンAおよびけいれん止めとしてサリチル酸、ビタミンA、アトロピン、メススコボールアミンプロマイドなどを挙げることができる。さらに全身性薬としてのレセルピン、クロニジンなどの降圧剤、エリスロマイシン、クロラムフェニコール、セファレキシン、テトラサイクリン、ネオマイシン硫酸塩、オキシテトラサイクリン、ペニシリンなどの抗生物質、バルビシレート、ジアゼパム、ニトラゼパム、クロルプロマジンなどの中枢神経作用剤、ニトログリセリン、イソソルバイトジナイトレートなどの血管拡張剤などが挙げられる。

この発明では、上述した薬剤とともに薬剤放出補助物質を使用してもよい。この放出補助物質は単純には身体面に対する薬剤の放出を促進するものと定義することができるが、これには薄膜内での薬剤の溶解性や拡散性を良くする機能を有する

特開昭58-46959(3)

抗菌性物質、抗真菌剤、鎮痛消炎剤、角質軟化剤、ビタミン剤、けいれん止め、全身性薬としての降圧剤、抗生物質、中枢神経作用剤、血管拡張剤、鎮けい剤、鎮静剤、性ホルモン剤、抗糖尿剤などがある。これら薬剤はその種類に応じて目的とする治療ないし投与効果を得るための適量が選択される。

具体的には、コルチコステロイド類としては酢酸プレズニゾロン、プレズニゾロン、酢酸ヒドロコルチド、ヒドロコルチド、デキサメタゾン、フルオシノロンアセトニド、ベタメサゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド、フルオシノニドなどが挙げられる。麻酔剤としてはベンゾカイン、リドカイン、アミノ安息香酸エチルなどが、抗ヒスタミン剤としては塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸イソサイペンジル、ジフェニールイミダゾールなどが、抗菌性物質としては塩化ベンザルコニウム、ニトロフラゾンなどが、抗真菌剤としてはナイスタチン、ウンデシレン酸などが、鎮痛消炎剤としてはインドメタシン、サリチ

もの、また角質の保水能、角質軟化性、角質浸透性（ルーズ化）、浸透助剤や毛孔開孔剤としての働き、皮膚の界面状態を変える機能の如き経皮吸収性を良くする機能を有するもの、さらに上記の両機能を併有しあるいはこれら機能に加えて薬剤の薬効をより高くする薬効促進の機能をも有しているものなどが広く包含される。

これら放出補助物質の具体例としては、たとえばジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールの如きグリコール類（主に薬剤溶解性）、オリーブ油、スクアレン、ラノリンなどの油脂類（主に薬剤拡散性）、尿素、アラントインの如き尿素誘導体（主に角質の保水能）、ジメチルデシルホスホキサイド、メチルオクチルスルホキサイド、ジメチルラウリルアミド、ドデシルピロリドン、イソソルビトール、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルフォキシド、ジメチルホルムアミドなどの極性溶剤（主に角質浸透性）、サリチル酸（主に角質軟化性）、アミノ酸（主に浸透助剤）、ニコチン酸ベンジル（主に毛

孔開孔剤)、ラウリル硫酸ソーダ(主に皮膚の界面状態を変える機能)、サロコール(経皮吸収性良好な薬剤と併用)などが挙げられる。その他ジイソプロピリアジベート、フタル酸エステル、ジエチルセバケートの如き可塑剤、流動パラフィンの如き炭化水素類、各種乳化剤、エトキシ化ステアールアルコール、グリセリンの高級エステルエーテル、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸エチルなどを挙げることができる。

このような薬剤放出補助剤の配合量は前記水溶性ポリマー100重量部に対して50~500重量部の範囲がよく、また配合は膏体用ポリマー層形成用の水溶液に予め加えてもよいし、膏体用ポリマー層形成後に薬剤と共に用いて吸収させてもよい。

この発明方法において接着剤成分と架橋剤成分を含む水溶液を塗布するのに使用する基体は、最終的に貼付剤の支持体となる材料自体であつてもよいし、シリコーン処理等で片面に離型性を付与した剥離紙等を用いてもよい。後者の場合は、上

特開昭58-46959(4)

記水溶液の塗布乾燥後に形成された無水水溶性ポリマー層の粘着面上に上記支持体を貼付し、薬剤は剥離紙を剥がして吸収させればよい。

基体に塗着した水溶液の加熱乾燥は、100℃以上、好適には120~140℃にて行なう。またこの乾燥後に架橋反応を完結させるためのエージングを行なうのがよく、このエージング温度は20℃~80℃程度、時間は3~72時間とすることが望ましい。さらにエージングに際してはポリマー層の両面が支持体と剥離紙で覆われた状態とするのがよい。

薬剤の吸収は、上記架橋反応が終了して架橋無水水溶性ポリマー層中にイソシアネート基が存在しなくなった時点で、剥離紙を剥がしたポリマー層表面にアルコール等の非水性溶液の形態として塗布、スプレー等の方法で内部まで均一に含有されるように行なう。この吸収の後、乾燥させることなく剥離紙を貼着し、所定の大きさに裁断して最終的な貼付剤とする。

なお、上記の薬剤を架橋無水水溶性ポリマー層

を形成すべき水溶液中に予め配合したときには、水溶液中での変質のほか、加熱により架橋反応を行なう際に分解や変質を生じるなど薬効を著しく損なう結果となる。

以上の方法によつて得られた貼付剤は、薬効面、安定性面、透性面、膏体の接着性と凝集力等で総合的にバランスのとれた優れた性能を発揮する。

以下、この発明の実施例を示す。実施例中の部とあるのはいずれも重量部を意味する。

実施例1

アクリル酸エチル100部、アクリル酸30部をエチルアルコール195部中で0.3部の過硫酸カリウムを重合触媒として不活性ガス雰囲気中、60℃にて重合反応させ、重合反応終了後、水酸化ナトリウム水溶液で中和し、アクリル酸エチル-アクリル酸共重合体のナトリウム塩からなる水溶性ポリマーを得た。次にこのポリマー液中に水を添加して30%溶液とし、この固形分100部に対して水溶性可塑剤としてのポリオキシプロピル化ソルビトール100部およびコロネート2501

(前出)4部を配合した。

この水溶液を厚さ100μmのレーヨン不織布-PEラミネート品の表面に乾燥厚が300μmとなるように塗布し、140℃で5分間乾燥した後、剥離紙を貼り合わせて50℃の加温室内で2日間エージングを行なつて架橋反応を完結させた。次に剥離紙を剥がしてその粘着面にエタノールとインドメタシンとプロピレングリコールの5:1:1混合液をインドメタシン含有量が200μg/cm²となるように塗布し、ポリマー層中へ均一に吸収させた後、剥離紙を貼着して10×10cmに裁断して貼付剤とした。

実施例2

無水マレイン酸-ポリイソブチレン共重合体(無水マレイン酸含有量50重量%、分子量19~20万)15部と局方グリセリン11部と水50部とを十分に混合し、コロネートAP Stable M(前出)のジメチルホルムアミド溶液を上記混合液の固形分に対して架橋剤が0.3重量%となるように配合した。

この水溶液を剥離紙のシリコン処理面に乾燥厚が $50\mu\text{m}$ となるように塗布し、 130°C で5分間乾燥した後、 $50\mu\text{m}$ 厚のポリビニルアルコールフィルム上に積層して 70°C の乾燥室内で1日間エージングを行なつて架橋反応を完結させた。次に剥離紙を剥がしてその粘着面にエタノールとプレゾニソロンの10:1混合液をプレゾニソロン含有量が $30\mu\text{g}/\text{cm}^2$ となるようにスプレーで塗布してポリマー層中へ均一に吸収させた後、剥離紙を貼着して $10\times 10\text{cm}$ に裁断して貼付剤とした。

実施例3

アクリル酸90部、アクリル酸ブチル10部、ポリオキシプロピル化ソルビトール50部、過硫酸アンモニウム2部を水350部に溶解し、不活性ガス気流中で 60°C で8時間重合した。このようにして得られた粘糊溶液100部にポリエチレングリコール(分子量400)50部を配合し、さらにこの液の固形分に対して架橋剤が3重量%となるようにミリオネートMS-50(前出)を

厚が $150\mu\text{m}$ となるように塗布し、 130°C にて5分間乾燥した後、 $25\mu\text{m}$ 厚のセロファンフィルム上に積層して 50°C の乾燥室内で2日間のエージングを行なつて架橋反応を完結させた。次に剥離紙を剥がしてその粘着面にクロニジンの2%エタノール溶液をクロニジン含有量が $200\mu\text{g}/\text{cm}^2$ となるように塗布してポリマー層中へ均一に吸収させた後、剥離紙を粘着して $10\times 10\text{cm}$ に裁断して貼付剤とした。

以上の実施例で得られた貼付剤と、各実施例に対応して、A…ブロック化イソシアネート化合物を除いたもの、B…架橋剤と15%の水を含有させた薬剤とを同時に配合したもの、C…架橋のない天然ゴム系のポリマーを使用したもの、とした各比較例とについて種々の性能試験を行なつた。その結果を次表に示す。なお、薬効はウサギの背部脱毛位置に試験片($10\times 10\text{cm}$)を貼付して各時間後に採血し、この血液中の薬剤量をガスクロマトグラフィーにて定量した結果を示す。また、評価記号は◎…非常に良好、○…良好、△…やや

特開昭58-46959(5)

ジメチルアミド溶液として配合した。

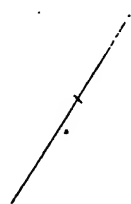
この水溶液を乾燥塗膜厚で $200\mu\text{m}$ となるように 1mm 厚のウレタン発泡体シート(発泡倍率20倍)に塗布し、 140°C で3分間乾燥した後、剥離紙を貼着して 70°C の乾燥室内で1日間エージングを行なつて架橋反応を完結させた。次に剥離紙を剥がしてその粘着面にニトログリセリンの5%エタノール溶液をニトログリセリン含有量が $400\mu\text{g}/\text{cm}^2$ となるように塗布してポリマー層中へ均一に吸収させた後、剥離紙を貼着して $10\times 10\text{cm}$ に裁断して貼付剤とした。

実施例4

メチルビニルエーテル-無水マレイン酸共重合体(無水マレイン酸含有量50重量%)の20%水溶液100部にジエチレングリコール15部、トリエタノールアミン1部を加えて混合し、この液の固形分に対して0.3重量%となる量のコロネート2501(前出)をジメチルホルムアミド溶液として配合した。

この水溶液を剥離紙のシリコン処理面に乾燥

不良、×…不良として示した。



特開昭58-46959(6)

実 施 例 №		比較例	1			2				3			4				
			A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C			
皮 ふ 接 着 粘 着 性		○	○	○	◎	○	○	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	
24時間皮ふ貼 付後糊残り		◎	×	◎	○	◎	×	○	○	◎	×	◎	△	◎	×	◎	○
24時間皮ふ貼 付後刺激性		◎	◎	◎	△	◎	◎	◎	△	◎	◎	◎	△	◎	◎	◎	△
50℃×1ヶ月 保 型 性		◎	×	○	○	◎	×	○	◎	◎	×	△	◎	◎	×	○	◎
50℃×1ヶ月 薬量低下率(%)		0	0.5	30	13	0.5	0.5	40	21	0.2	1	60	30	0.8	0.3	35	20
薬 効 血中濃度 (ng/ml)	0.5時間	—	10	—	—	5	4	3	—	20	35	26	—	43	38	31	—
	3時間	30	30	10	—	3	2	5	—	20	20	32	—	56	49	42	—
	12時間	10	20	—	—	8	2	4	—	45	33	25	—	31	33	50	—
初 期 薬 量 低 下 率(%)		0	0	30	5	0	0	35	7	0	0	40	7	0	0	35	10